

**Artículo de Revisión**

**INCIDENTALOMA ADRENAL: REVISIÓN**

Gisbert Patricia<sup>\*</sup>, Rivas Daniela<sup>\*</sup>, Salomón Susana<sup>\*,\*\*</sup>.

<sup>\*</sup>Servicio de Clínica Médica. Hospital Lagomaggiore. Mendoza.

<sup>\*\*</sup>Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Cuyo.

**Correo electrónico de contacto** Patricia Gisbert: [pgisbert@hotmail.com](mailto:pgisbert@hotmail.com)

## Resumen

La mayor demanda y mejor resolución de los estudios por imágenes junto con el envejecimiento progresivo de la población ha llevado al aumento en la detección de lesiones suprarrenales indeterminadas.

El incidentaloma adrenal es en la actualidad uno de los dilemas diagnóstico terapéuticos más frecuentes en la endocrinología moderna, debiendo ser abordado por un equipo multidisciplinario. Conocer sus características, puede favorecer a determinar las mejores conductas ante pacientes con diagnóstico de un tumor adrenal incidental y la posibilidad de mejorar su calidad de vida.

**Palabras claves:** Incidentaloma adrenal, estudios por imágenes, equipo multidisciplinario.

## Abstract

The higher demand and the better resolution of the imaging tests along with the progressive aging of the population had led to an increase of the detection of indeterminate adrenal lesions.

The adrenal incidentaloma is currently one of the most common diagnostic therapeutic dilemmas in modern endocrinology, and must be treated by a multidisciplinary team. Knowing their characteristics, could improve the treatment for patients diagnosed with incidental adrenal tumor, and ensuring a better quality of life.

**Key words:** adrenal incidentaloma, imaging tests, multidisciplinary team.

## Introducción

Incidentaloma adrenal (IA) se define como una lesión mayor de 1 cm, no sospechada, clínicamente silente, descubierta en forma incidental durante un estudio por imagen realizado para diagnóstico de una patología no relacionada.<sup>1-6</sup> Para algunos autores, la definición incluye la ausencia de antecedente de cáncer.<sup>1,3</sup>

Se puede considerar como una «enfermedad» en auge, debido al envejecimiento progresivo de la población y a la mayor resolución que se han desarrollado en las técnicas por imágenes,

lo que ha incrementado la frecuencia de las lesiones descubiertas casualmente por ecografía, tomografía computada (TC), resonancia nuclear magnética con espectroscopia (RMN), gammagrafías y tomografía de emisión de positrones (PET).<sup>2,3,5</sup>

El diagnóstico diferencial del IA requiere de una evaluación hormonal y de estudios de imagen para ponderar la producción hormonal, el riesgo de malignidad y valorar la necesidad de cirugía o tratamiento conservador.<sup>1,3,5,6</sup>

## Epidemiología

La prevalencia de los IA se eleva con la edad. Es menor al 1% en sujeto jóvenes, 3% entre los 50-70 años y más del 15% en mayores de 70 años.<sup>2,4-6</sup> Son más frecuentes en la mujer 2:1 frente al varón.<sup>2,6</sup>

Más del 50% de los casos son benignos y no funcionantes.<sup>1,3-6</sup> Los IA suelen ser unilaterales predominantemente derechos en 50-60% de los casos y bilaterales en 10 a 15%. La etiología puede corresponder a un amplio espectro de causas muy variables tales como metástasis,

infecciones (tuberculosis, fúngicas), linfomas, adenomas, hemorragias, amiloidosis e hiperplasia macronodular bilateral ACTH dependiente.<sup>1,2,4</sup>

En la actualidad el IA se encuentra hasta en el 8.7% de los casos a los cuales se les realiza un estudio por imagen.<sup>7</sup> La frecuencia depende del estudio por imagen realizado, 0.2% por ecografía, en TC oscila entre el 0.6-4%, alcanzando el 9% si consideramos series de autopsias.<sup>1,2</sup>

## Clasificación

NO FUNCIONANTES (85%):<sup>1,2,6</sup>

Adenomas benignos 70-80%; Quistes, Mielolipomas, Adenolipomas, Hemorragias encapsuladas.

Carcinomas silentes 4%.

Metástasis otros cánceres 10 % (pulmón, mama, melanoma, riñón, colon).

FUNCIONANTES (SUBCLÍNICOS) (15%):<sup>1,2</sup>

Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing subclínico) 10%

Feocromocitoma 4-6%.

Hiperaldosteronismo 1%

## Evaluación imagenológica

Se dispone de diferentes técnicas de imagen para caracterizar los IA, desde la TC y la RMN, que permiten diagnosticar la mayoría de las lesiones adrenales, hasta otras pruebas más sofisticadas como la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) y la espectroscopia-RM, esta última en fase experimental. Por ello algunos autores consideran a los IA una “enfermedad de la tecnología”.<sup>3,7</sup>

### Ecografía

La ecografía es operador dependiente y no permite caracterizar la mayoría de IA debido a la dificultad para visualizar las glándulas suprarrenales mediante esta técnica, otros factores limitantes son la obesidad, presencia de gases y tamaños menores de 3 cm.<sup>3,6</sup>

Puede ser útil en la evaluación del patrón de crecimiento de la lesión en el tiempo, pero no diferencia entre lesiones benignas o malignas.<sup>6</sup>

### Tomografía Computada

En algunos casos la TC inicial es suficiente para hacer un diagnóstico sin requerir la realización de otros estudios, permitiendo una fácil delimitación de la glándula suprarrenal. Permite la detección de tumores de 1 cm cuando se utilizan cortes de 1-5 mm.

Es un estudio que ofrece alta sensibilidad para identificar características de malignidad, como por ejemplo tamaño mayor de 4-6 cm, crecimiento rápido, bordes irregulares o nodulares y densidad heterogénea, aunque estas características son poco específicas.<sup>3,6</sup>

No obstante se dispone de otras características tomográficas para discriminar entre lesiones benignas o malignas. Son pruebas lípidosensibles, y aproximadamente 70% de los adenomas contienen abundante grasa intracelular a diferencia de lo que sucede en el carcinoma y en otras lesiones malignas.<sup>6</sup>

La TC sin contraste se recomienda como el estudio de elección inicial, en términos generales una densidad menor a 10 unidades Hounsfield (UH) indica que la lesión es benigna y que tiene alto contenido lipídico, teniendo una sensibilidad que varía entre el 47-100%. De forma contraria una densidad mayor a 10 UH indica que una lesión puede ser maligna o bien ser un IA funcionante.<sup>6,7</sup> En estos casos se recomienda el lavado de contraste o *washout*, el cual se basa en las características vasculares de las masas adrenales malignas, que tienen un aumento en el número de vasos sanguíneos con una distorsión en la arquitectura, que hace que tenga un mayor flujo vascular pero con un *washout* más lento comparado con el adenoma.<sup>7</sup> Para determinar este dato es necesario realizar una TC abdominal simple y contrastada con protocolo para glándulas suprarrenales. A través de la cual se evalúa en UH el incidentaloma en los cortes simples y en los contrastados tempranos al minuto (tiempo portal) y tardíos a los 15 minutos. Esto permite calcular mediante fórmulas preestablecidas el porcentaje de lavado. Si este es mayor a 60% se considera que tiene una sensibilidad y

especificidad cercana a 80-90% para adenoma.<sup>3,7</sup>

### **Resonancia Magnética Nuclear**

La RMN nos ofrece tres herramientas para caracterizar los IA. 1) Las lesiones malignas (carcinomas o metástasis) poseen mayor contenido líquido que los adenomas, esta característica se traduce en secuencia T2 hiperintensas y por ende los adenomas aparecen como hipo o isointensos en T1.<sup>3,6</sup> 2) Para la caracterización de las IA sólidos se utiliza la corrida química (*chemical shift*), basada en imágenes que se obtienen en T1 en fase y fase opuesta, que permite detectar la presencia de lípidos intracitoplasmáticos, con una sensibilidad entre 81- 100% y una especificidad de 94-100%.<sup>3,7</sup> Las moléculas de lípidos y agua tienen diferentes frecuencias de RMN. En las secuencias en fase opuesta la señal de los lípidos se opone a la del agua, condicionando así una caída de señal lo que se correlaciona microscópicamente con la presencia de lípidos intracelulares presentes en el adenoma (T1: hipointensos), por el contrario en los IA con escaso contenido de grasa como carcinomas o metástasis la señal se mantiene en ambas fases.<sup>3</sup> Otra herramienta útil en RMN es evaluar el *washout* de gadolinio, similar a lo observado en TC, en donde en los adenomas

tendrá mayor captación de gadolinio con un *washout* temprano.

La RMN con espectroscopia es útil en el diagnóstico diferencial de las IA basándose en la relación de metabolitos, fundamentalmente para caracterizar los feocromocitomas y para diferenciar adenomas y feocromocitomas de carcinomas y metástasis.<sup>3</sup>

### **Otras técnicas de imagen**

#### **Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computada (PET/TC)**

Esta técnica tiene una sensibilidad entre 93-100% y especificidad de 80-100% para detectar lesiones malignas.<sup>3,6</sup> No se utiliza de rutina y debe realizarse en el caso que los estudios previamente descriptos no sean concluyentes para el diagnóstico de una lesión maligna.<sup>2,6</sup> Las lesiones malignas con necrosis o hemorragia como así también los tumores menores de 1 cm o enfermedades metastásicas, pueden causar falsos negativos.<sup>6</sup> Sin embargo un 16% de los IA benignos presentan captación de su radiotrazador presentándose como falso positivo.<sup>2</sup>

### **Gammagrafía**

La gammagrafía con yodo-131-metayodobencilguanidina (MIBG), es captado selectivamente por las células cromafines y permite la localización de feocromocitomas en un porcentaje significativo de casos.<sup>3</sup>

### **Evaluación clínica y hormonal**

El algoritmo diagnóstico óptimo para un paciente con IA no está claramente definido.<sup>2</sup> En primer lugar se debe realizar una correcta valoración clínica. Se debe comenzar por una cuidadosa historia clínica con un exhaustivo examen físico al paciente, centrándose en los signos y síntomas sugestivos de hiperfunción suprarrenal, de enfermedad maligna y de las determinaciones hormonales correspondientes.<sup>2,3</sup>

Aunque la gran mayoría de los IA son no funcionantes, un número apreciable de estos pacientes presentan una forma subclínica de disfunción hormonal y suelen representar una población con alto riesgo de alteraciones metabólicas y enfermedades cardiovasculares.<sup>3</sup> La valoración clínica inicial con presencia de hipertensión arterial, alteraciones metabólicas y/o electrolíticas, presencia de infecciones oportunista permite sospechar la presencia de un que un IA es funcionante.<sup>1</sup>

### **Síndrome de Cushing subclínico**

El término “subclínico” hace referencia a la secreción de cortisol en pacientes que no se presentan con los típicos signos y síntomas del hipercortisolismo. Aunque los estigmas obvios (facie redonda, plétora, estrías púrpuras) del síndrome de Cushing no están, pueden presentar los efectos adversos de la continua secreción de cortisol endógeno: hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, aumento del recambio óseo, disminución de la densidad mineral ósea y fracturas vertebrales. Hasta un 12% de los pacientes con IA pueden presentar hipercortisolismo subclínico. El diagnóstico preoperatorio es importante, ya que tras la resección quirúrgica el 50% pueden presentar insuficiencia suprarrenal y requieren tratamiento sustitutivo. Para el diagnóstico se utiliza: 1) Test de supresión nocturna con dexametasona, indicando una dosis única de 1 mg a las 23 hs y posteriormente realizar el dosaje de cortisol plasmático a las 8 hs am, siendo el valor normal (VN): < 1.8 ug/dL, con una sensibilidad y especificidad del 95-98%; 2) Determinación del cortisol libre urinario de 24 hs (CLU) siendo diagnóstico cuando el mismo se encuentra aumentado tres veces sobre el valor normal. El límite superior normal de CLU es de 220-300 nmol/24hs o 80-120 ug/24hs, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 98% por RIA o HPLC. 3) Alteración del ritmo circadiano, mediante el aumento del CLU entre las 22 y 23 hs. 4) Cortisol salival por ELISA a las 23-24hs más de 145 ng/dL o 4 nmol/L, tiene una sensibilidad y especificidad del 92-100%.<sup>2,4,8,9</sup>

Se recomienda para el diagnóstico que dos de estas pruebas sean positivas, considerando que en un segundo tiempo se debe medir ACTH plasmática para confirmar que el hipercortisolismo es independiente de ACTH.

**Feocromocitoma clínicamente silente:** representa el 5% de los IA, de estos la tercera parte se presentan con normotensión; aunque debe sospecharse en pacientes que presentan crisis paroxísticas con presentación variable pero típicos que incluyan latidos cardiacos enérgicos, palidez, temblor, diaforesis,

cefaleas que pueden ser espontaneas o precipitadas por cambios posturales, ansiedad, medicamentos y maniobras de valsalva o síntomas como fiebre, hipertensión paroxística o sostenida, hipotensión ortostática y retinopatía grado I a IV. Debe realizarse la determinación de metanefrinas fraccionadas, catecolaminas y ácido vainillinmandelico en orina de 24 hs.<sup>2,4</sup> Un valor metanefrinas en orina de más de 1800 ug o un nivel plasmático de metanefrinas más de 3-4 el valor normal es diagnóstico. La medición de metanefrinas y normetanefrinas libres plasmáticas alta tiene una sensibilidad de 97-100% y especificidad de 85-89%, siendo el test inicial apropiado.<sup>8</sup>

**Hiperaldosteronismo subclínico:** representa el 1% de los IA. Para el diagnóstico se debe determinar inicialmente el ionograma plasmático, ya que el valor predictivo de la hipopotasemia llega a ser del 95%, el cual puede estar acompañado por una hipernatremia leve asociado a nicturia, poliuria, calambres musculares y palpitaciones. El estudio hormonal es recomendado de forma rutinaria para los pacientes hipertensos que presentan una masa suprarrenal, la medición sólo de los niveles de potasio no es fiable para confirmar el diagnóstico, siendo necesario la medición del cociente de la concentración de aldosterona plasmática (PAC) en la mañana con la actividad de la renina plasmática. Esta se puede realizar mientras el paciente recibe drogas antihipertensiva excepto espironolactona, esplerenona o amiloride ya que estos alteran los resultados. Si esta relación está elevada, el diagnóstico debe ser confirmado con la prueba de supresión de aldosterona tras una infusión de solución salina o la prueba de excreción urinaria de aldosterona en 24 hs mientras mantiene una dieta rica en sodio.<sup>2,4</sup> Una PAC alta más el índice aldosterona/renina (A/R) alto aumenta la especificidad para el diagnóstico. Un A/R mayor de 30 con una PAC más de 20 ng/dl tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 91%.<sup>8</sup>

**Otros procesos hormonalmente activos** Los IA secretores de hormonas sexuales son raros por

lo que son un desafío diagnóstico. Ocurren típicamente en presencia de manifestaciones clínicas (feminización, virilización, hirsutismo, acné de reciente aparición y difícil control u oligospermia, azoospermia), por tanto, la determinación rutinaria de hormonas sexuales como los precursores de cortisol (por ejemplo

17- hidroxiprogesterona) no está justificada en ausencia de clínica.<sup>1-3</sup> Estos deberían ser considerados en los pacientes en quienes el diagnóstico es sospechado sobre la base de las manifestaciones clínicas o la presencia de masas suprarrenales bilaterales.

## Conducta

Para plantear la conducta a seguir en un IA debemos responder: ¿cuál es el riesgo de malignidad de la lesión encontrada?, y ¿hay hipersecreción hormonal?<sup>7</sup>

También se debe tener en cuenta las características del paciente, como la frecuencia con que aparecen estos tumores en pacientes ancianos, la comorbidas asociadas, su control y la respuesta al tratamiento médico si es instaurado.<sup>6</sup>

Conducta conservadora:<sup>6</sup>

- 1) IA menor de 4 cm, sin evidencia de hipersecreción hormonal ni elementos imagenológicos sugestivos de malignidad.

Conducta quirúrgica:<sup>2,3,6</sup>

- 1) Lesiones con sospecha de malignidad en las pruebas de imagen independientemente de su tamaño.
- 2) Pacientes con feocromocitoma asintomáticos u oligosintomáticos.
- 3) IA funcionantes subclínicas < 40 años y en aquellos en quienes la repercusión de la hipersecreción hormonal es importante.
- 4) IA no funcionantes mayores de 6 cm, con excepción: hematomas agudos, tuberculosis, mielolipomas y las masas no funcionantes en ancianos.
- 5) Metástasis única o angiomiolipoma.

En IA no funcionantes entre 4-6 cm la conducta dependerá de la posibilidad de autonomía en la hipersecreción adrenal o de las características imagenológicas que proporcione TC o RMN con respecto su malignidad. En estos casos debe realizarse una TC sin contraste para determinar los valores de atenuación de la lesión, si son menores 10 UH, realizaremos el diagnóstico de

adenoma. Si la densidad de la lesión está entre 10-20 UH, se puede realizar un análisis del histograma de la lesión, donde el hallazgo mayor a 10% de píxeles negativos será diagnóstica de adenoma. Si los valores están entre 20-30 UH está indicada la realización de una RMN, donde la pérdida de intensidad en fase opuesta, es característica de adenoma. Para lesiones con valores de atenuación > 30 UH, está indicada la realización de una TC antes y después de la administración de contraste para evaluar *washout*. Los valores  $\geq 60\%$  serán compatibles con adenoma, adoptándose en estos casos la conducta conservadora.<sup>6</sup>

Los algoritmos planteados varían según los diferentes autores, siendo un tema controversial.

### Preparación pre-quirúrgica

En los casos de feocromocitomas silentes, no existe una evidencia que justifique la administración preoperatoria de fluidos o drogas hipotensoras. En los últimos años, la monitorización continua de la tensión arterial y una adecuada administración intraoperatoria de medicamentos hipotensores de acción rápida (de elección los alfa bloqueantes, seguido de bloqueantes de canales cálcicos) es lo que ha demostrado una mortalidad cercana al 0 %.<sup>6</sup>

La preparación pre-quirúrgica debe indicarse en gestantes e individuos en los cuales la HTA se asocia a una enfermedad cardíaca o de elevado riesgo cardiovascular.<sup>6</sup>

En relación con la presencia de una hipersecreción subclínica de cortisol y una probable insuficiencia suprarrenal postoperatoria, se recomienda el empleo de la hidrocortisona para minimizar este posible

riesgo. Sin embargo, los métodos de esta terapéutica, hasta la fecha, también son controversiales. Se administra hidrocortisona 100 mg en la etapa pre-operatoria. Luego repetir cada 8 hs las primeras 24 hs, posteriormente cada 12 hs y se seguirá disminuyendo paulatinamente evaluando la aparición de clínica de insuficiencia suprarrenal.<sup>6</sup>

#### **Seguimiento de los IA no operados: áreas de incertidumbre**

No existe un consenso estandarizado en cuanto a la frecuencia en el seguimiento de los pacientes con IA no operado. Se propone que debe repetirse las imágenes TC o RMN a los 3, 6 y 18-24 meses para poder asegurar que no existe un aumento acelerado del tamaño tumoral. Algunos autores a partir de los 18 meses abandonan el seguimiento, mientras otros proponen repetir la TC cada 2 años.<sup>2,4-6</sup> El intervalo de seguimiento podría ser mayor en los casos de IA menores de 2 cm y con características imagenológicas de benignidad.<sup>6</sup> La determinación hormonal se recomienda repetir una vez al año durante al menos 4 años, aunque el rendimiento de tales determinaciones es desconocido. Otros autores recomiendan la realización de nuevas

determinaciones hormonales sólo en caso de aparición de clínica sugestiva, ya que solo un 10% de los IA inicialmente no funcionante se convierte en hormonalmente activo pasado los cinco años de seguimiento.<sup>2,4-6</sup>

Durante el seguimiento si se evidencia un crecimiento de al menos 1 cm o alguna evidencia de disfunción hormonal, se recomienda la adrenalectomía. No obstante, la probabilidad de transformación maligna es muy baja (< 1 en 1 000/hab).<sup>6</sup>

La punción por aspiración con aguja fina (PAAF) no se indica como rutina en el diagnóstico etiológico de IA, solo en las lesiones que crecen, hallazgos radiológicos no compatibles con el contexto clínico, ante la sospecha de metástasis o tumor poco frecuente, siempre que esta pueda cambiar la conducta terapéutica. Presentando una sensibilidad 81-96% y especificidad cercana al 100%. La tasa de eventos adversos se da hasta en un 3%, las más frecuentes son: dolor, la hemorragia, neumotórax y en menor frecuencia infección y pancreatitis.<sup>2,3,6</sup>

Antes de realizar una PAAF debe descartarse feocromocitoma, ya que la punción podría desencadenar una crisis hipertensiva grave.<sup>2,3</sup>

#### **Comentarios finales**

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los IA debe ser abordado por un equipo multidisciplinario. No solo se debe ser capaz de diagnosticar aquellas lesiones que sean concluyentes por su comportamiento, sino que se debe evaluar sobre las conductas a realizar

dependiendo de la disponibilidad y experiencia con las diferentes técnicas en aquellas lesiones no concluyentes. Sería fundamental disponer de un algoritmo diagnóstico que permita el manejo y el seguimiento de los IA de forma adecuada y consensuada.

#### **Referencias bibliográficas**

- 1) Rivera Hernández A, Díaz Zavala F. Incidentaloma adrenal. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Revista de Endocrinología y Nutrición 2013; 21(4):182-6.
- 2) Domínguez Adame Lanuza E, Marín Velarde C, Díaz Rodríguez M, Jiménez García A, Incidentaloma Suprarrenal: estado de la cuestión. Cir Andal 2014; 25(1):53-9.
- 3) Oliveira Caiafa R, Salvador Izquierdo R, Buñesch Villalba L, Sebastià Cerqueda MC, Nicolau Molina C. Manejo y diagnóstico del incidentaloma

- suprarrenal. Elsevier España, Radiología. 2011; 53(6):516-530.
- 4) Young W Jr. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med 2007; 356:601-10.
  - 5) Mateo Gavira I, Vilchez López F, Larrán Escandón L, Ojeda-Schuldt MB, López Tinoco C, Aguilar Diosdado M. ¿Deberían modificarse los protocolos diagnóstico-terapéuticos de los incidentalomas suprarrenales? Elsevier España, Cir esp 2015; 93(1):30-3
  - 6) Turcios Tristá E, Cabrera Gámez M, Torres Peña R. Rev. Cubana de Endocrinología 2014; 25(2):243-52.
  - 7) González A, Londoño M, Díaz J, Builes C, Gutiérrez J. Incidentaloma Adrenal, estado del arte. Acta Médica Colombiana 2015; 40(4):318-25.
  - 8) Zeiger M A, Thompson G B, Duh Q, Hamrahian A H, Angelos A., Elaraj D, Fishman E, Kharlip J. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma Guidelines. Endocrine Practice 2009; 15 (Supl 1): 1-20.
  - 9) Nieman L K, Biller B M K, Findling J W, Newell-Price J, Savage M O, Stewart P M, Montori V M. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526–1540.